



Závěrečná karta projektu

Názov projektu **Smart chromogénne heterocykly** Evidenčné číslo projektu **APVV-17-0513**

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Viktor MILATA, DrSc.**
Príjemca **Slovenská technická univerzita v Bratislave - Fakulta chemickej a potravinárskej technológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Oddelenie organickej chémie, Ústav organickej chémie, katalýzy a petrochémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita v Bratislave
Oddelenie fyzikálnej chémie, Ústav fyzikálnej chémie a chemickej fyziky, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

UNED Madrid, Španielsko
TU Viedeň, Rakúsko
Univerzita Viedeň, Rakúsko
Univerzita Le Havre, URCOM, Francúzsko.
MU Brno, Česká republika

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

žiadne

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Milata V.: Arsoles, stiboles, and bismoles. In: Advances in Heterocyclic Chemistry, eds. by E. F. V. Scriven, C. A. Ramsden, Academic Press, Cambridge 2020, vol. 130, p. 279-291. ISBN 978-0-13-820102-2. (ca. 2,217 AH) <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2019.05.001>.
2. Milata V.: Arsoles, Stiboles, and Bismoles in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 4. ed., Vol. 3, 749 – 797 (pdf 49 p), 2022, Elsevier. ISBN 9780124095472. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00023-8>.
3. Marchalín Š., Fischer R., Šafář, P.: Mechanizmy organických reakcií 2. 1. vyd. Bratislava : Spektrum STU, 2022. 199 s. ISBN 978-80-227-5176-6. Učebnica pre vysoké školy.
4. Jantová S., Paulovičová E., Paulovičová L., Janošková M., Pánik M., Milata V.: Immunobiological efficacy and immunotoxicity of novel synthetically prepared fluoroquinolone ethyl 6-fluoro-8-nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate. Immunobiology 223(1), 81-93 (2018). DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.008.
5. Milata V.: Nitro and aminobenzimidazoles, Acta Chim. Slovaca 11(2), 182-188 (2018).
6. Milata V., Vaculka M.: 4- and 5-Aminobenzothiadiazole in Gould-Jacobs Reaction. Monatsh. Chem. 150(4), 71-719 (2019).
7. Milata V., Švédová A., Barbieriková Z., Holúbková E., Čipáková I., Cholujová D., Pánik

- M., Jantová S., Brezová V., Čipák L.: Synthesis and Anticancer Activity of Novel 9-O-Substituted Berberine Derivatives. *Int. J. Mol. Sci.* 20(9), 2169 (2019).
8. Sivý J., Marchalín Š., Šafář P.: Two Related Thienoquinolizidines and Their Crystal, Molecular Structure and Electronic Properties. *J. Chem. Cryst.* 49(3), 174-180 (2019).
9. Liu F., Velkos G., Krylov D.S., Spree L., Zalibera M., Ray R., Samoylova N.A., Chen C.-H., Rosenkranz M., Schiemenz S., Ziegs F., Nenkov K., Kostanyan A., Greber T., Wolter A.U.B., Richter M., Büchner B., Avdoshenko S.M., Popov A.A.: Air-stable redox-active nanomagnets with lanthanide spins radical-bridged by a metal-metal bond. *Nature Com.* 10, 571 (2019).
10. Milić J.V., Schneeberger T., Zalibera M., Milowska K. Z., Ong Q.K., Trapp N., Ruhlmann L., Boudon C., Thilgen C., Diederich F.: Thioether-Functionalized Quinone-Based Resorcin[4]arene Cavitands: Electroswitchable Molecular Actuators. *Helv. Chim. Acta* 102(2), e1800225 (2019).
11. Jozefíková F., Kucková L., Lokaj J., Mazúr M., Moncol' J.: Hydrogen bonding supramolecular networks of copper(II) 2-chronicotinate complexes with picolinamide, nicotinamide, N-methyl-nicotinamide, 2-pyridylmethanol and 4-pyridylmethanol: Hirshfeld surface analysis and spectral properties. *Chem. Pap.* 74(11), 3727-3740 (2020). (DOI: 10.1007/s11696-020-01224-z).
12. Milata V., Holúbková E.: Dechloromethylation of the berberine to berberrubine - tricks to obtain pure product. *Acta Chim. Slovaca* 13(1), 98-101 (2020).
13. Bortňák D., Milata V., Šofranko J., Végh D., Prousek J., Barbieriková Z., Breza M., Brezová V., Dvoranová D., Šoral M.: Unexpected Cleavage of N-N Bonds of Pentafluorophenylhydrazones - Formation of Nitriles by a Radical Fragmentation Reaction. *ChemistrySelect* 5(13), 3929-3933 (2020). (DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202001055>).
14. Bortňák D., Pecher D., Végh D., Breza M., Mikuš P., Milata V.: Mass spectrometrical and quantum-chemical study of pentafluorophenylhydrazones. *J. Mass. Spectrom.* (DOI: <https://doi.org/10.1002/jms.4540>)
15. Šafář P., Marchalín Š., Cvečko M., Moncol' J., Dujnič V., Šoral M., Daich: Synthesis and sequential diastereoselective incorporation of hydroxyl groups into hexahydrofuro[3,2-f]indolizin-7(2H)-one to give mono-, di- and tetra-hydroxyfuroindolizidines. *Org. Biomol. Chem.* 18, 6384-6393 (2020). (DOI: 10.1039/d0ob00896f.rsc.li/obc)
16. García-López V., Zalibera M., Trapp N., Kuss-Petermann M., Wenger O. S., Diederich F.: Stimuli-Responsive Resorcin[4]arene Cavitands: Toward Visible-Light-Activated Molecular Grippers. *Chem. Eur. J.* 26, 11451-11461 (2020). (DOI: doi.org/10.1002/chem.202001788).
17. Pavílek B., Kožíšek J., Zalibera M., Lušpai K., Cibulková Z., Kožíšková J., Végh D.: Ortho-substituent-controlled regioselective cyclisation of 1,4-phenylenediacrylic acid to a linear benzo[1,2-b:4,5-b']dithiophene derivative as a building block for semiconducting materials. *Tetrahedron Lett.* 61, 151608 (2020). (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151608>).
18. Tokárová, Z., Maxianová, P., Váry, T., Nádaždy, V., Végh, D., Tokár, K.: Thiophene-centered azomethines: Structure, photophysical and electronic properties. *J. Mol. Struct.* 1204, (2020).
19. Ohui, K., Stepanenko, I., Besleaga, I., Babak, M.V., Stafí, R., Darvasiova, D., Giester, G., Pósa, V., Enyedy, E.A., Végh, D., Rapta, P., Ang, W.H., Popović-Bijelić, A., Arion, V.B.: Triapine Derivatives Act as Copper Delivery Vehicles to Induce Deadly Metal Overload in Cancer Cells. *Biomolecules* 2020, 10, 1336 1-22.
20. Halaška J., Lokaj J., Jomová K., Ružičková Z., Mazúr M., Moncol' J.: Formation of supramolecular hydrogen-bonding chains and networks from copper (II) halogenobenzoates with N-methylnicotinamide: Supramolecular isomerism. *Polyhedron* 175, UNSP 114237 (2020). (DOI: 10.1016/j.poly.2019.114237).
21. Veverka M., Dubaj T., Gallovič J., Veverková E., Šimon P., Lokaj J., Jorík V.: Formulations of Staphylococcus aureus bacteriophage in biodegradable beta-glucan and arabinogalactan-based matrices. *J. Drug. Del. Sci. Techn.* 59, 101909 (2020). (DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101909).
22. Zalibera M., Ziegs F., Schiemenz S., Dubrovin V., Lubitz W., Savitsky A., Deng S. H. M., Wang X.-B., Avdoshenko S. M., Popov A. A.: Metallofullerene photoswitches driven by photoinduced fullerene-to-metal electron transfer. *Chem. Sci.* 12, 7818-7838 (2021). doi: 10.1039/d0sc07045a

23. Seo J.-Y., Akin S., Zalibera M., Ruiz Preciado M. A. R., Kim H.-S., Zakeeruddin S. M., Milić J. V., Grätzel M.: Dopant Engineering for Spiro-OMeTAD Hole-Transporting Materials towards Efficient Perovskite Solar Cells. *Adv. Funct. Mater.* 2102124 (2021). doi: 10.1002/adfm.20210212410.1002/adfm.202102124.
24. Fraňová, P., Marchalín, Š., Šafář, P., Cvečko, M., Moncol, J., Žideková, I., Othman, M., Daich, A.: Smart and concise entry to chiral spiro[cyclopentane-indolizidine]-tetraol diastereomers as a new aza-spirocyclic framework. *New J. Chem.* 45, 15956-15967 (2021). doi.org/10.1039/d1nj02180j
25. Kuznetcova I., Bacher F., Végh D., Chuang H.Y., Arion V.B.: Ready Access to 7,8-Dihydroindolo[2,3-d][1]benzazepine-6(5H)-one Scaffold via Early-Stage Fischer Ring Closure Reaction. *Beil. J. Org. Chem.* (v tlači) ID 23268617 (2021).
26. Malček M., Müllerová S., Bučinský L.: Theoretical study of hydrogen adsorption on the graphene quantum dots doped with various first row transition metals: Switch of spin state as a way to improve H₂ adsorption. *Physica E* 139, 115144 (2022).
27. Šimunková M., Biela M., Štekláč M., Hlinčík A., Klein E., Malček M.: Cu(II) complexes of flavonoids in solution: Impact of the Cu(II) ion on the antioxidant and DNA-intercalating properties. *J. Mol. Liquids* 359, 119230 (2022).
28. Bučinský L., Bortňák D., Gall M., Matúška J., Milata V., Pitoňák M., Štekláč M., Végh D., Zajaček D.: Machine learning prediction of 3CLpro SARS-CoV-2 docking scores. *Comput. Biol. Chem.* 98, 107656 (2022).
29. Milata V., Zálupský P.: *Amer. J. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 5(1), 1061 (2022).
30. Pavílek B., Végh D., Bortňák D., Šmejkalová V., Kožíšek J., Milata V.: Dimethyl 3,7-diamino-4,8-bis((2-methoxy-2-oxoethyl)thio)benzo[1,2-b:4,5-b']dithiophene-2,6-dicarboxylate. *Molbank* 4, M1474 (2022). <https://doi.org/10.3390/M1474>
31. Pavílek B., Milata V.: Trisubstituted push-pull nitro alkenes. *Arkivoc* 7, 401-421 (2020). <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.495>. (publikácia neuvedená v predchádzajúcich správach)
32. Gašparová M., Kubaňová N., Tokár K., Végh D., Tokárová Z.: Novel type of azomethine with combined effects of thiophene cores and vicinal cyano groups. *Monatsh. Chem.* 153, 1099-1105 (2022). DOI: 10.1007/s00706-022-02993-x.

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt bol zameraný na smart chromogenicitu heterocyklických zlúčenín, čo v rámci základného výskumu prináša ďalší potenciál uplatnenia výsledkov výskumu získaných riešením projektu pre aplikácie v praxi. Časť prác je zameraná na prípravu vybraných typov zlúčenín (skratka publikácie z predchádzajúceho zoznamu prác: 2018ACS, 2019MC, 2019JMS, 2019JCC, 2020CP, 2020ACS, 2020OBC, 2021NJC, 2022BJOC, 2020A, 2022MC).

Štúdium ich štruktúry a vlastností je základným východiskom pre budúce aplikácie, ako bolo publikované napríklad v prácach: 2020CS, 2020JMS, 2020P.

Využitie pripravených zlúčenín je vo viacerých oblastiach, ktoré sme študovali teoreticky i prakticky ako potenciálne polovodiče (2019HCA, 2020THL, 2021CS, 2022M), fotovoltaické (2020CEJ, 2021AFM), magnetické (2019NC) materiály či biologicky aktívne zlúčeniny (2018I, 2020B, 2020JDDST, 2022JML, 2022CBC, 2022ACJMA). Potenciál absorpciu vodíka na grafénoch bol študovaný v 2022PE aj v súvislosti s našimi súčasnými štúdiami azagrafenov.

Dohodli sme biologické testovania na SAV a priebežne modifikujeme pripravené zlúčeniny klasickými i neklasickými metódami syntézy, pričom sa zameriavame na environmentálne benígne postupy rešpektujúce princípy zelenej a udržateľnej chémie (vzorky odovzdané na Neurobiologický ústav SAV a do Biomedicínskeho centra SAV).

Rozvinutie tejto spolupráce očakávame v novopodanom projekte APVV v spolupráci práve s NBÚ SAV (APVV-22-0028). Teoretické štúdium potenciálnych antivirových zo štruktúr nami syntetizovaných v predchádzajúcom období a v blízkej budúcnosti v rámci zamerania nášho projektu (smart chromogenicitu) prebieha v projekte APVV-20-0213 ako aj v projekte: Strategic research in the field of SMART monitoring, treatment and preventive protection against coronavirus (SARS-CoV-2)", Project no. 313011ASS8, co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF).

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku

(max. 20 riadkov)

Najdôležitejším výsledkom sú publikácie v slovenských a zahraničných časopisoch – spolu 19 (plán 16) a citácií, ktoré hovoria o kvalite a ohlase týchto publikácií (140 / 15). Porovnanie plánu a skutočnosti hovorí o tom, že prípadne nesplnené položky boli nahradené splnenými a prekročenými príbuznými položkami. Treba vziať do úvahy aj fakt, že v podstate tento rok bola obmedzená možnosť experimentálnej práce z dôvodu pandémie COVID-19 najmä na začiatku roku. Tým následne poklesol publikačný potenciál a v prípade zborníkov a podobných výstupov vedeckých podujatí, ktoré sa nekonali alebo len výnimočne sa konali on-line formou, boli takéto výstupy takmer zlikvidované. V návrhu projektu sme nepočítali s poklesom počtu študentov, čo sa odrazilo v počtoch bakalárskych-diplomových-doktorandských prác a ich obhajobách.

Riešením projektu vzniklo 9 vedeckých prác publikovaných v recenzovaných vedeckých časopisoch v SR a 2 v zahraničí, 16 vedeckých prác publikovaných v nerecenzovaných odborných časopisoch a zborníkoch v SR a 10 v zahraničí, 5 vedeckých monografií, 2 vysokoškolské učebnice. V 14 vzdelávacích kurzoch sa vzdelávalo 185 účastníkov. Bolo riešených 11 bakalárskych a diplomových prác a 15 doktorandských prác, ktoré budú v blízkej budúcnosti obhajované. Pre štátnu správu sme oponovali 56 prác, pripravili sme 15 návrhov projektov, 25 iných elektronických dokumentov a 25 popularizačných aktivít. Navyše sme realizovali viaceré neplánované položky, ktoré možno považovať za pridanú hodnotu projektu: 12 usporiadaných konferencií, 2 výstavy, 65 štúdií a metodík, 5 novovytvorených miest, 11 monografií, 14 partnerstiev s podnikateľským sektorom, 28 medzinárodných spoluprác s 23 projektami.

Celkovo možno povedať, že výsledky, dosiahnuté členmi riešiteľského kolektívu vzhľadom na vytýčené ciele sme vo väčšine kľúčových položiek v princípe prekročili aj napriek obmedzeniam experimentálnych prác kvôli pandémie, Brexitu a pod. Pripravené heterocykly sa ukázali byť ideálnymi materiálmi pre štúdium rôznych vlastností resp. aplikácií (smart chromogenicita).

Treba objektívne priznať, že obmedzenie prístupu študentov, doktorandov ako aj ostatných pracovníkov v rokoch 2020-22 sa odrazilo aj na meškaní výsledkov výskumu a zmenšení počtu vedeckých výstupov (publikácie, zborníky z vedeckých podujatí).

Ďalším obrovským problémom je ukončenie prístupu k databáze SciFinder® a Reaxys® od 1. júla 2020, bez ktorej nie je možné publikovať výsledky výskumu v časopisoch bez rizika plagiátorstva a duplicitného výskumu.

V podstate výsledky výskumu za celé obdobie sú v súhlase s jednotlivými etapami harmonogramu riešenia projektu tak, ako boli naplánované pri podaní žiadosti o grant.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The most important result is publications in Slovak and foreign journals – a total of 19 (plan 16) and citations that speak of the quality and response of these publications (140 / 15). A comparison of the plan and the fact indicates that any unfulfilled items have been replaced by fulfilled and exceeded related items. It is also necessary to take into account the fact that basically this year the possibility of experimental work was limited due to the COVID-19 pandemic, especially at the beginning of the year. As a result, the publication potential decreased, and in the case of proceedings and similar outputs of scientific events that did not take place, or were only rarely held online, such outputs were almost eliminated. In the project proposal, we did not foresee a decrease in the number of students, which was reflected in the number of bachelor's-diploma-doctoral theses and their defenses.

The solution of the project created 9 scientific papers published in peer-reviewed scientific journals in the Slovak Republic and 2 abroad, 16 scientific papers published in unreviewed professional journals and proceedings in the Slovak Republic and 10 abroad, 5 scientific monographs, 2 university textbooks. In 14 training courses, 185 participants were trained. 11 bachelor's and master's theses and 15 doctoral theses have been solved and will be defended in the near future. For the state administration, we opposed 56 works, prepared 15 project proposals, 25 other electronic documents and 25 popularization activities.

In addition, we have implemented a number of unplanned items that can be considered as an added value of the project: 12 organized conferences, 2 exhibitions, 65 studies and methodologies, 5 newly created cities, 11 monographs, 14 partnerships with the business

sector, 28 international collaborations with 23 projects.

Overall, it can be said that the results achieved by the members of the research team in view of the set goals have been exceeded in principle in most of the key items, despite the limitations of experimental work due to the pandemic, Brexit, etc. Prepared heterocycles have proven to be ideal materials for the study of various properties or applications (smart chromogenicity).

It must be objectively acknowledged that the restriction of access for students, PhD students as well as other staff in 2020-22 was also reflected in the delay in research results and the reduction in the number of scientific outputs (publications, proceedings of scientific events). Another huge problem is the end of access to the SciFinder® and Reaxys database from July 1, 2020, without which it is impossible to publish research results in journals® without the risk of plagiarism and duplicate research.

Basically, the results of the research for the entire period are in agreement with the different stages of the project design schedule as planned when the grant application was submitted.